

Síndrome de Ehlers-Danlos

Presentación de un caso con estudio familiar

Por los Dres.:

ADOLFO GARCÍA MIRANDA,* MARIO ALVAREZ CORCUERA,**
ZORAIDA AMABLE AMBROS** Y LIANE BORRILLA VACHER***

García Miranda, A. et al. Síndrome de Ehlers-Danlos. Presentación de un caso con estudio familiar. Rev. Cub. Ped. 46: 1, 1974.

Se presenta el caso de una niña de doce años con síndrome de Ehlers-Danlos típico. El estudio de la familia demuestra que varios miembros de la misma son afectados en cada una de las cinco generaciones estudiadas y sugiere una herencia autosómica dominante. El cariotipo de la paciente es normal y en los dermatoglifos se señala una mayor amplitud de los espacios interdigitales.

En 1889 Edward Ehlers,¹ especialista alemán en dermatología, y más tarde, en 1908,² Henri Alexandre Danlos,² informaban sobre determinados casos de pacientes que como expresión de enfermedad, presentaban extrema laxitud de la piel, gran movilidad articular y cambios vasculares, cuyo exponente fundamental eran las manifestaciones purpúricas al más leve traumatismo. Además señalaban la presencia de pseudotumores en forma de "pasas de uva" en sitios del cuerpo más expuestos a traumatismos como las eminencias óseas, y cicatrices papiráceas en "papel de fumar". De esta forma quedó constituido el cua-

dro clínico que hoy conocemos con el nombre de síndrome de Ehlers-Danlos.

Por consiguiente la tríada característica de la entidad es:

- a) Laxitud exagerada e hiperelasticidad de la piel.
- b) Hiperextensibilidad e hiperlaxitud de las articulaciones.
- c) Fragilidad de la piel y vasos sanguíneos.

Cada elemento constituyente de la enfermedad es variable, pudiendo existir una piel hiperelástica, con poca laxitud de las articulaciones.

Barabas³ clasifica la entidad en tres variedades fundamentales: 1) tipo clásico; 2) forma benigna o varicosa y 3) tipo arterial.

En Cuba, Alemán et al.⁴ publican tres casos del síndrome, siendo estos los primeros encontrados en nuestro país.

Hemos estudiado una niña de 12 años que creemos pertenece al grupo 1 por

* Jefe del departamento de dermatología del hospital docente infantil "William Soler".

** Alumno de medicina de la Universidad de La Habana, 5to. curso.

*** Profesora de pediatría de la Universidad de La Habana, jefe del departamento de citogénica del hospital docente infantil "William Soler".

considerarla como típica y además hemos realizado el análisis del "pedigree" por ser de significado fundamental en esta patología.

Presentación del caso

R. de la C. G. p. (H.C. 236796, hospital docente infantil "William Soler") de 12 años de edad (nació: 8-9-1960), escolar, femenina, blanca, nos consulta por presentar lesiones de forma quística en la región dorsolumbar. La madre nos refiere que cuando la niña comenzó a caminar, lo hacía con gran inseguridad, pues se le flexionaban con facilidad las piernas, cayendo al suelo en múltiples ocasiones, agrega que, a la edad de cinco años comienza a presentar a nivel de la región dorsolumbar, pequeñas masas de aspecto tumoral que no eran segregantes, ni dolorosas, de coloración oscura, siendo esta la causa por la cual visita numerosos especialistas y es en la consulta de dermatología, (además se le encuentra gran elasticidad en la piel y aumento de la movilidad de las articulaciones, así como hematomas en diferentes partes del cuerpo) donde se plantea el diagnóstico de síndrome de Ehlers-Danlos, decidiéndose el ingreso para un estudio detallado.

Antecedentes obstétricos de la madre: Sangramiento a los dos meses del embarazo; posteriormente, curso normal del mismo. El parto fue normal, a término intrahospitalario. El llanto fue inmediato, no tuvo cianosis, no ictero, no oxigenoterapia. Peso: 5.6 libras, caída del cordón a los siete días, no sangramiento ni infecciones.

Desarrollo psicomotor: Se sentó a los seis meses, se paró a los diez, caminó a los trece; primeras palabras a los once meses. Actualmente, cursa séptimo grado.

Vacunaciones: Toxoide tetánico, antitífica.

Alimentación: Leche materna hasta los tres meses, después leche maternizada hasta el año. Después del año, leche de vaca, que es la que ingiere actualmente, puré de viandas a los cuatro meses, carne a los seis y huevo al año.

Antecedentes patológicos personales: Varicela, parotiditis y parasitismo a oxiuro.

Interrogatorio por aparatos: Negativo, salvo lo referido en piel.

Examen físico general: Gran elasticidad en la piel y delgadez (Fig. 1). Se observa en la cara

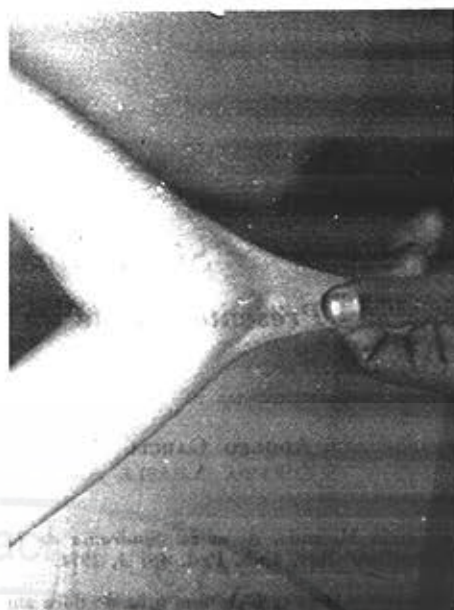


Fig. 1. Obsérvese la hiperelasticidad de la piel del codo de la niña, ya que puede ser traccionada hasta sobrepasar los límites normales.



Fig. 2. A nivel de la columna dorsolumbar se observan formaciones pseudotumorales, producidas por presiones o traumatismos.

anterior de ambas piernas, pequeñas cicatrices, de color vino, secuelas de traumatismos. En la región dorsolumbar, existen pequeñas formaciones de aspecto quístico de $\frac{1}{2}$ cm de diámetro (Fig. 2), de consistencia dura, indoloras, no segregantes, de color púrpura.

Mediciones: Peso: 35 kilos, talla: 148 cm, circunferencia cefálica: 55 cm.

Examen físico regional: Extremidades: hiperlaxitud e hipermovilidad de las articulaciones de ambos miembros (Fig. 3). Ambos pies son planos. Columna vertebral: escoliosis dorso-lumbar.

Examen físico por aparatos: Hemolinfopoyético: lesiones purpúricas en extremidades inferiores. Tensión arterial: 90/60, pulso: 72 por minuto.

Resto del examen normal.

Exámenes complementarios: hemograma, orina, heces fecales: normales, serología: negativa.

Biopsia de piel: Aspecto histológico: Las alteraciones anatómicas se encuentran en el dermis. El tejido colágeno está formado por fibras delgadas, separadas las unas de las otras por espacios claros, sin evidencia definida de edema. En coloraciones para tejido elástico, se observa un ligero aumento de las fibras elásticas, algunas de las cuales están pigmentadas y otras dispuestas en pequeños grupos irregulares. Hay un ligero aumento en número de los capilares del dermis.

El aspecto histológico coincide con el que existe en el Síndrome de Ehlers-Danlos.

Estudio citogenético: Cromatina sexual: se hizo frotis bucal, (coloración acetorceína) que dio como resultado: cuerpos de Barr 22%; dermatoglifos: Se tomaron las huellas dactilopalmares por un método de tinta de ambas manos. Los patrones digitales en la mano izquierda fueron: V: U; IV: U; III: U; II: U; I: U; en la mano derecha: I: U; II: R; III: U; IV: U; V: U; es decir predominio de bucles cubitales.

La posición del trirradio axial fue, tanto en la mano izquierda como en la derecha: "C", su valor es de 50° también en ambas. Patrones palmares: en la mano izquierda no hay figuras tenares; en la región hipotenar existe asa radial; figuras interdigitales: presencia de un bucle en cuarto espacio interdigital. Mano derecha: en la región tenar no hay figuras; en la hipotenar: bucle radial y asa en cuarto espacio interdigital. Surcos de flexión palmares e interdigitales en ambas manos normales. Número dactilar total: 100 (mano izquierda: 47, mano

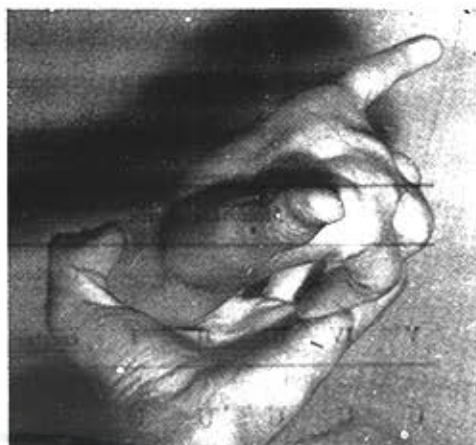


Fig. 3.—Se puede apreciar la hiperlaxitud exagerada de las articulaciones de los dedos de la mano de nuestro caso.

derecha: 53). Como dato de interés se observa una separación marcada entre los dedos con aumento de los espacios interdigitales (Cuadro I).

Estudio cromosómico: Se hizo un cultivo de sangre periférica, usando una microtécnica, se analizaron y contaron 50 mitosis; algunas se cariotiparon y el número modal de cromosomas fue: 46,XX, normal.

Historia familiar: Se entrevistaron los familiares de la paciente y se hizo el árbol genealógico (gráfico). La niña (IV,7) tiene un hermano sano. Su padre (III,11) padece la enfermedad, así como tres tíos, uno (III,2) que no tiene descendencia y otro (III,7) que tiene dos hijos: una hembra enferma (IV,2) y un varón sano.

Otra hermana del padre (III,9) también tiene el síndrome; es casada con dos hijos, una al parecer sana (IV,3) de acuerdo al examen que le practicamos, a su vez casada y con dos hijos: (V,1). El otro hijo de (III,9) tiene retraso dos hembras, una normal y la otra enferma mental y la afección (aparece en el árbol genealógico como IV,5).

El abuelo y el tatabuelo, ambos ya fallecidos (II,1; I,1), también padecían este síndrome.

En esta familia es interesante señalar que dos hermanos del padre padecen de epilepsia.

En el cuadro II, anotamos los signos de la enfermedad en este "pedigree" que tiene 10 afectados en cinco generaciones.

CUADRO I
HUELLAS DIGITALES

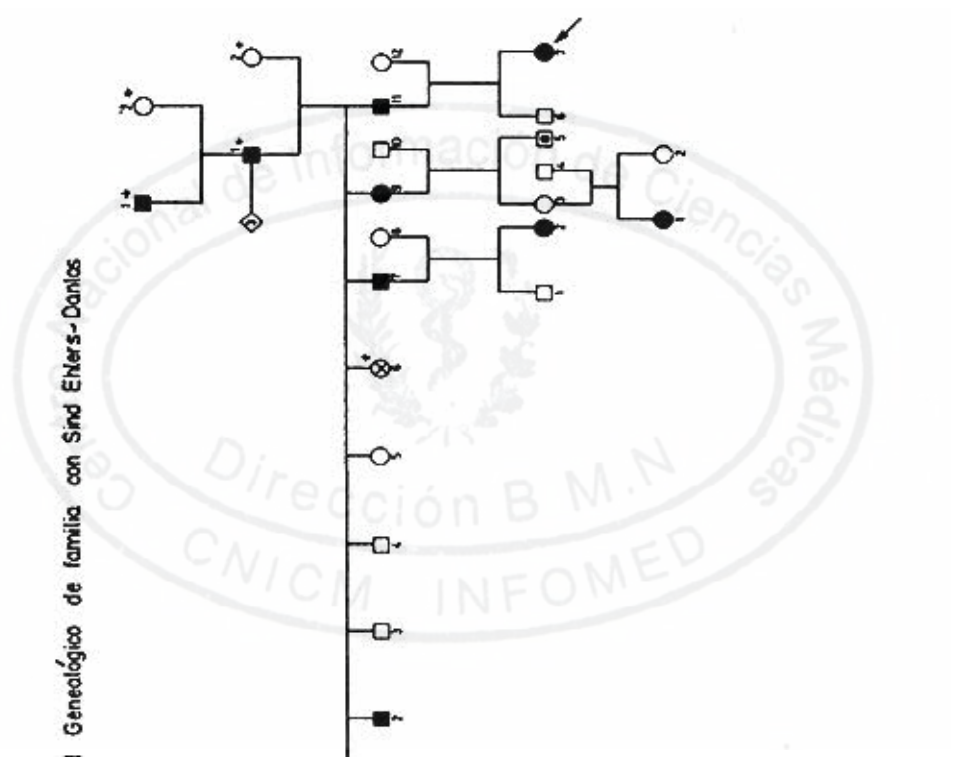
<i>Mano izquierda</i>						<i>Mano derecha</i>					
V	IV	III	II	I	Conteo de crestas	I	II	III	IV	V	Conteo de crestas
U	U	U	U	U	47	U	R	U	U	U	53

CUADRO I (continuación)
HUELLAS PALMARES

<i>Mano izquierda</i>					
Posición de a.t.d.	Valor de a.t.d.	Figuras tenares	Figuras hipotenares	Figuras interdigitales	Surcos simianos
t'	50°	no	Lr	L IV	no

<i>Mano derecha</i>					
Posición de a.t.d.	Valor de a.t.d.	Figuras tenares	Figuras hipotenares	Figuras interdigitales	Surcos simianos
t'	50°	no	Lr	L IV	no

Genealógico de familia con Sind Elfers-Danlos



GENERACIONES III

IV

V

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	1	2
Hipermovilidad	—	×	—	—	—	—	×	—	×	—	×	—	—	×	—	—	×	—	×	—	×
Hiperelasticidad cutánea	—	×	—	—	—	—	×	—	×	—	×	—	—	—	—	—	×	—	×	—	—
Hiperlaxitud ligamentosa	—	×	—	—	—	—	×	—	×	—	×	—	—	—	—	—	×	—	×	—	—
Ulcerações superficiales	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hematomas	—	×	—	—	—	—	×	—	×	—	×	—	—	×	—	—	×	—	×	—	×
Genu valgo	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	×	—	—
Hernias	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Lipomas en cicatrices	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Seudotumores	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	×	—	—
Hiperextens-articular	—	×	—	—	—	—	×	—	×	—	×	—	—	—	—	—	×	—	×	—	—
Pie plano	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	×	—	—	×	—	—	×	—	×	—	—
Luxaciones y subluxación	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Cardiopatía	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Alteraciones visuales	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	×	—	—
Escoliosis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	×	—	—
Escleróticas azules	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Sindactilias	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Epicanthus	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Otras alteraciones	⊗	—	—	—	⊗	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

× Presente

— Ausente

⊗ Epilepsia

■ Retraso mental

COMENTARIO

El síndrome de Ehlers-Danlos es una conectivopatía congénita, generalizada, familiar y casi exclusiva de la raza blanca, aunque Bruno y Narasimhan⁵ encuentran cuatro casos en dos generaciones de una familia de la raza negra. En 1966, se expresaba⁶ que se habían publicado aproximadamente cien casos. Summer⁷ cree que las manifestaciones típicas de la entidad, están presentes desde el nacimiento, pero que las manifestaciones hemorragíparas no aparecer hasta el momento en que el niño comienza a deambular, pues será entonces cuando se verá sometido a diversos traumatismos. Actualmente se le da mucha importancia a las manifestaciones sistémicas del síndrome, señaladas, primero, por McKusick,⁶ que incluyen: hernia diafragmática, diverticulosis, hemorragias y perforaciones gastrointestinales, neumotórax y/o enfisema mediastinal y aneurisma disecante de la aorta. Se ha informado también ruptura espontánea del colon.⁸

Como las paredes de las arterias de grueso y mediano calibre contienen colágeno y fibras elásticas, es fácil comprender que en este síndrome, donde hay alteración de estos elementos, puedan producirse rupturas vasculares importantes. Ya hemos hablado del aneurisma disecante de la aorta en personas jóvenes.⁶ Tucker et al⁹ publican un caso que presentaba aneurisma del seno de Valsalva e insuficiencia aórtica. Expresamos como la enfermedad es capaz de dar lugar a múltiples estenosis de las arterias pulmonares y tortuosidad de muchas arterias sistémicas.¹⁰ Se han descrito fistulas congénitas arteriovenosas¹¹ y aneurismas intracraneales múltiples.¹²

Jansen¹³ opina que el defecto fundamental del síndrome de Ehlers-Danlos es una anomalía en la arquitectura de las fibras del colágeno, siendo éstas muy finas y formando como un "tejido de mimbre defectuoso" (*defective wicker work*). Por otra parte, Wechsler y Fischer¹⁴ sustentan la teoría de que la cantidad de colágeno producida en esta enfermedad está disminuida, con aumento secundario de tejido elástico.

Son conocidas las asociaciones del síndrome con otras enfermedades, como son: la displasia ósea, osteoporosis, luxación congénita de la cadera, espina bifida, sindactilia y cardiopatías congénitas diversas. Se ha visto coincidir también con otras conectivopatías (elastoma perforans serpiginoso, osteogénesis imperfecta, síndrome de Marfan y pseudoxantoma elástico). Al microscopio electrónico se han comprobado alteraciones estructurales de las plaquetas; sin embargo el aspecto de las fibras del colágeno y del tejido elástico, cualitativamente es normal.

El diagnóstico diferencial, no es difícil, excepto en los primeros meses de vida, cuando el cretinismo, el mongolismo y la neurofibromatosis pueden ofrecer signos semejantes.

La herencia es de tipo dominante autosómica. Pero al parecer hay heterogeneidad genética ya que últimamente se ha planteado la posibilidad de una forma de herencia recesiva autosómica en dos hermanos con alteraciones cutáneas y articulares típicas, acompañadas de desprendimiento de la retina.¹⁵ Beighton¹⁶ sugiere además un tipo de herencia recesiva ligada al cromosoma X, al describir dos familias con los signos cutáneos y hemorragíparas del síndrome de Ehlers-Danlos.

SUMMARY

García Miranda, A. et al. *Ehlers-Danlos Syndrome. One-case presentation with a family study.* Rev. Cub. Ped. 46: 1, 1974.

A twelve years-old girl with Ehlers-Danlos syndrome is described. The family, which includes five generations with members affected in each by this pathology, is analyzed and an autosomal dominant type of inheritance is suggested to exist. The patient's karyotype was normal and the dermatoglyphics shows an increased width of interdigital spaces.

RESUME

García Miranda, A. et al. *Ehlers-Danlos syndrome. One-case presentation with a family study. étude familiale.* Rev. Cub. Ped. 46: 1, 1974.

Les auteurs présentent un cas de syndrome D'Ehlers-Danlos typique chez un fille âgé de douze ans. L'étude familiale montre que plusieurs d'entre eux sont atteints de cette maladie dans chacune des cinq générations étudiées, ce qui nous fait penser à un caractère héréditaire autosomique dominant. Le karyotype est normal et les dermatoglyphes montrent une majeure ampleur des espaces interdigitaux.

РЕЗЮМЕ

Гарсия Миранда А., и др. Синдром Элер-Данлос. Представление одного случая и изучение семейных факторов. Rev. Cub. Ped. 46: 1, 1974.

Представляется случай девочки в возрасте 12 лет, страдающей типичным синдромом Элерс-Данлос. Путем изучения семейной обстановки устанавливается, что несколько членов ее болеют указанной патологией в 5 изученных поколениях, в связи с чем высказывается мнение о наличии преобладающего аутосомного наследства. Кариотип больной нормальный и в дерматоглифах отмечается большая ширина междигитальных пространств.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Ehlers, E. Citado por Alemán et al. (4)
- 2.—Danlos, H. A. Citado por Alemán et al. (4)
- 3.—Barabas, A. P. Heterogeneity of the Ehlers-Danlos syndrome. Description of three clinical types and a hypothesis to explain the basic defect, Brit. Med. J. 1: 612, 1967.
- 4.—Alemán, E. et al. Síndrome de Ehlers-Danlos. Reporte de tres casos, Rev. Cub. Pediat. 37: 35, 1965.
- 5.—Bruno, M. S., Narasimhan, P. The Ehlers-Danlos syndrome, a report of four cases in two generations of a negro family, New Eng. J. Med., 264: 274, 1961.
- 6.—McKusick, V. A. Heritable disorders of connective tissue, ed. 3, St. Louis, 1966, The C. V. Mosby Company, pp. 179.
- 7.—Summer, G. K. Ehlers-Danlos syndrome. Review of the literature and report of case with subgaleal hematoma and Bell paralysis Am. J. Dis. Child., 91: 419, 1956.
- 8.—Schofield, P. F. et al. Familial spontaneous rupture of the colon, report of two cases, Dis. Colon Rectum, 13: 394, 1970.
- 9.—Tucker, D. H. et al. Ehlers-Danlos syndrome with a sinus of Valsalva aneurysm and aortic insufficiency, simulating rheumatic heart disease, Am. J. Med., 35: 715, 1963.
- 10.—Lees, M. H. et al. Ehlers-Danlos syndrome associated with multiple pulmonary artery stenoses and tortuous systemic arteries, J. Pediat., 75: 1031, 1959.
- 11.—Lynch, H. T. et al. Ehlers-Danlos syndrome and "congenital arteriovenous fistulae", J.A.M.A., 194: 163, 1965.
- 12.—Rubinstein, M., Cohen, N. H. Ehlers-Danlos syndrome associated with multiple intracranial aneurysms, Neurology, 14: 125, 1964.
- 13.—Jansen, L. H. The structure of the connective tissue, an explanation of the symptoms of the Ehlers-Danlos syndrome, Dermatologica, 110: 108, 1955.
- 14.—Wechsler, H. L., Fisherm, E. R. Ehlers-Danlos syndrome. Pathologic histochemical and electron microscopic observations, Arch. Path., 77: 613, 1964.
- 15.—Beighton, P. Serious ophthalmological complications in the Ehlers-Danlos syndrome, Brit. J. Ophthalm., 54: 263, 1970.
- 16.—Beighton, P. X-linked recessive inheritance in the Ehlers-Danlos syndrome, Brit. Med. J., 2: 409, 1968.

Recibido el trabajo: Septiembre 1, 1973.